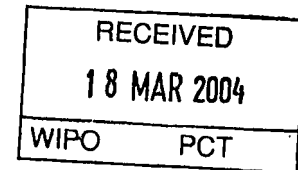


11/559389  
17.07.2004



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

EPO-BERLIN

17-07-2004

**Aktenzeichen:**

103 26 195.8

**Anmeldetag:**

07. Juni 2003

**Anmelder/Inhaber:**

Schering Aktiengesellschaft, 13353 Berlin/DE

**Bezeichnung:**

Geschützte 5,7-Dihydroxy-4,4-dimethyl-3-oxoheptansäureester und 5,7-Dihydroxy-2-alkyl-4,4-dimethyl-3-oxoheptansäureester für die Synthese von Epothilonen- und Derivaten und Verfahren zur Herstellung dieser Ester

**IPC:**

C 07 D, C 07 C

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 1. Juli 2004  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Schäfer

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

A 9161  
08/00  
EDV-L

33091A11H.doc / 07.06.03



**Geschützte 5,7-Dihydroxy-4,4-dimethyl-3-oxoheptansäureester  
und 5,7-Dihydroxy-2-alkyl-4,4-dimethyl-3-oxoheptansäureester  
für die Synthese von Epothilonen- und Derivaten und Verfahren  
zur Herstellung dieser Ester**

5

**Einleitung**

Die Erfindung betrifft geschützte 5,7-Dihydroxy-4,4-dimethyl-3-  
10 oxoheptansäureester und 5,7-Dihydroxy-2-alkyl-4,4-dimethyl-3-  
oxoheptansäureester für die Synthese von Epothilonen- und Derivaten und  
Verfahren zur Herstellung dieser Ester, das heißt neue Zwischenprodukte und  
Verfahren zu deren Herstellung und die Verwendung.

15 Das Verfahren zur Herstellung neuer Zwischenprodukte geht von  
kostengünstigen Ausgangsmaterialien aus, liefert die Zwischenprodukte in  
hohen Enantiomerenreinheiten, in hoher chemischer Reinheit, in guten  
Ausbeuten und erlaubt die großtechnische Herstellung.

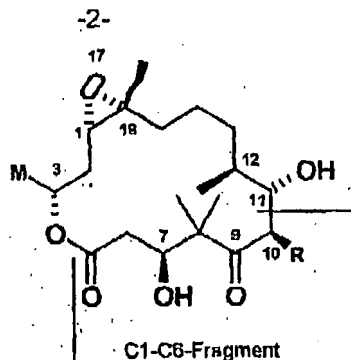
20 Die Erfindung wird bei der Synthese des zur Herstellung von natürlichen und  
synthetisch modifizierten Epothilonen oder Derivaten benötigten C1-C6  
Segmentes verwendet.

Die natürlichen Epothilone sind 16 gliedrige Macrolidringe, die aus Kulturen des  
Myxobacteriums *Sorangium Cellosum* isoliert wurden und sind Vertreter einer

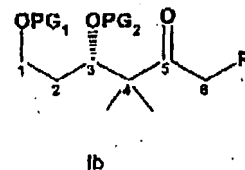
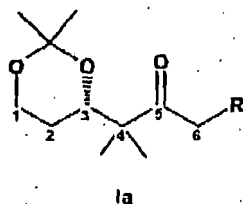
25 Klasse von vielversprechenden Antitumormitteln, die als wirksam gegen eine  
Reihe von Krebslinien getestet wurden.

Eine Übersicht zu den Synthesen in erster Linie von natürlichen Epothilonen ist  
von J. Mulzer et al. in J. Org. Chem. 2000, 65, 7456-7467 beschrieben worden.

95091A0F doc 07.06.03



In der Literatur sind neben den natürlichen Epothilonen eine Vielzahl synthetischer Epothilonderivate beschrieben, die zum größten Teil innerhalb der Reste M und R<sup>10</sup> variieren (beispielsweise in WO 99/01124, WO 99/02541, WO 00/037473, WO 0099/07692, WO 00/47584, WO 00/49021, WO 01/81342, WO 00/66589, WO 01/81341). M steht hier häufig für einen heterocyclischen Rest und R für einen Alkylrest. Die meisten Synthesen der natürlichen Epothilone und der synthetischen Epothilonderivate benutzen das A-Baustein-Fragment, welches die Kohlenstoffome C<sub>5</sub> – C<sub>10</sub> in das Macrolid einbringt. Innerhalb dieses Epothilon Segmentes C1-C6 ist C<sub>1</sub> das C<sub>5</sub> im Macrolid und C<sub>6</sub> das C<sub>10</sub> im Macrolid, usw.



15

Diese Verbindungen (Fragmente) können in der Form Ia mit einer cyclischen Ketalschutzgruppe oder der offenen Form Ib vorliegen. Hierbei steht R für einen C1-C4- Alkylrest, wie den Methyl-, Ethyl-, n- oder i-Propyl-, n-Butyl- oder tert.-Butylrest oder einen C2-C4-Alkenylrest, wie den Vinyl- oder Allylrest, PG<sub>1</sub> und PG<sub>2</sub> stehen die dem Fachmann für eine Hydroxyfunktion geläufigen

33091ADE.doc/ 07.08.03

-3-

Schutzgruppen, wie z.B. der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Methyl-, tert.-Butyl-, Benzyl-, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl, Formyl-,

5 Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl-, Butyryl-, Pivalyl-, Benzoyl-Rest.

Die TBDMS-Gruppe oder andere Silylschutzgruppen sind bevorzugt.

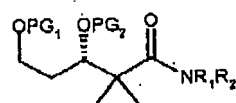
Eine Übersicht über Schutzgruppen findet sich z.B. in "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W. Green, John Wiley and Sons).

10

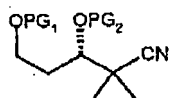
### Stand der Technik

Eine Herstellung des Epothilon C1-C6 Segmentes der Formel III wird in den Patentanmeldungen WO 03/04063 und WO 03/015068 beschrieben. Dabei

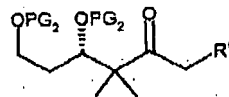
15 werden die Ausgangsverbindungen des Typs IIa bzw. des Typs IIb in einer metallorganischen Reaktion mit einem Alkylmetall zu einer Verbindung der Formel III überführt.



II a



II b



III

M = Li, MgX, X = Cl, Br, I

R<sup>6</sup> = Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, etc., siehe Beschreibung

20

Die Umwandlung der Dialkylamidgruppe in IIa bzw. der Nitrilgruppe in IIb ist in einer glatten Reaktion in einer Synthesestufe zu III realisierbar.

G3091ADE.docx 07.06.03

-4-

Nach der Hydrolyse des Reaktionsgemisches wird das Produkt der Formel III in einer hohen Ausbeute erhalten. Im Vergleich dazu ist die direkte Umsetzung eines Organometalls mit einer Alkylesterfunktion  $-\text{CO}_2\text{R}^a$  nicht selektiv, da das intermediär hergestellte Keton weiterreagiert. Im Falle der Primäraddukte aus IIa bzw. IIb sind diese stabilisiert und reagieren nicht weiter zum betreffenden Carbinol als Nebenreaktion.

Die Addition eines Restes  $-\text{CH}_2-\text{R}^a$  an ein Nitril ist mit Alkylolithiumverbindungen als Reagenz vorteilhafter durchführbar als mit Organomagnesiumverbindungen. So liefert ein in US 2002/0156289A1 (The University of Kansas USA) beschriebenes Verfahren mit  $\text{EtMgBr}$  ein Keton aus einem Nitril in nur 56 % Ausbeute, während die Umsetzung mit Methylolithium in 98% Ausbeute abläuft.

15

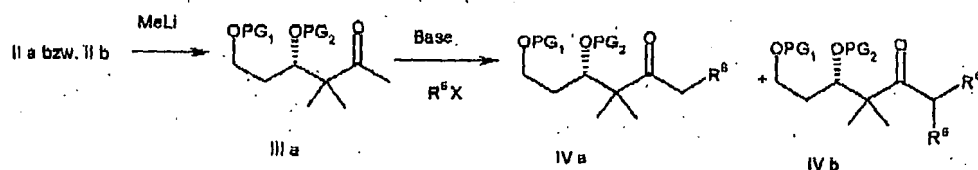
#### Nachteile des Standes der Technik

Die Verfügbarkeit von Lithiumorganylen und metallorganischen Verbindungen ist begrenzt. Daher wäre es von Vorteil sein, wenn auf Standardlithiumorganyle zurückgegriffen werden könnte, die kommerziell erhältlich sind oder auf einfache Weise hergestellt werden können. Mit diesen sollte in einem nachfolgenden Alkylierungsschritt via  $\alpha$ -Alkylierung des Methylketons der Formel IIIa ein weiterer Alkylrest eingeführt werden. Dies wäre besonders dann von Vorteil, wenn das der Organometallverbindung zugrunde liegende Alkyl- bzw. Alkenylhalogenid recht teuer oder nicht erhältlich ist, wie dies beispielsweise bei den C4-C6-Alkenylhalogeniden der Fall ist. Beispielsweise im Falle eines einzuführenden Homoallylrestes ist das zugrunde liegende Homoallylbromid sehr teuer. Auch bereitet die Herstellung von z.B. But-3-en-1-ylolithium technische Probleme. In der Praxis ist die Umsetzung von 1-Brombut-3-en zu But-3-en-1-ylolithium von der Eliminierung zum Buta-1,3-dien begleitet.

-5-

In den Fällen, in denen die Organometallverbindungen nicht zugänglich sind kann es vorteilhafter sein, wenn ein Intermediat der Formel IIa bzw. IIb mit einem Standardalkylreagenz wie z.B. Methylolithium umgesetzt wird, wobei eine Verbindung der Form IIIa ( $R^6 = H$ ) erhalten wird.

In einem Folgeschritt erfolgt die Alkylierung mit einem geeigneten Alkylierungsmittel in Gegenwart einer Base zu einer Verbindung der Form IVa. Das Bisalkylierungsprodukt der Formel IVb ist auf jeden Fall unerwünscht.



Die Alkylierung von Alkylketonen der Formel IIIa zu den kettenverlängerten Alkylketonen der Formel IVa erfordert in der Praxis spezielle Reaktionsbedingungen. Häufig sind dazu Komplexbildner zur Stabilisierung des Metall-enolates erforderlich. 1965 hat House (J. Org. Chem. 1965, 30, 1341-1348) beschrieben, dass es bei der Alkylierungsreaktion zu einer Umprotonierung kommt und die Bisalkylierung in Konkurrenz zur Monoalkylierung steht. House postulierte, dass das weniger substituierte Enolat in größerem Maße aggregiert vorliegt und auch weniger reaktiv ist. Die angestrebte Monoalkylierung setzt voraus, dass in der Reaktion nach der Deprotonierung des  $\alpha$ -Kohlenstoffatoms keine Ummetallierung des Carbanions erfolgt.

Neben dem gewünschten Monoalkylierungsprodukt entsteht in der Regel auch das Bisalkylierungsprodukt IVb, oft ist der Umsatz unvollständig, so dass auch Ausgangsmaterial zurückbleibt. Als weitere Nebenreaktion können bei der Alkylierungsreaktion auch Kondensationsreaktionen auftreten. Die Reaktionsprodukte wie Monoalkylierungsprodukt IVa, Bisalkylierungsprodukt IVb und Ausgangsmaterial der Formel IIIa sind in der Regel nur aufwendig zu trennen.

ICM91AUC doc/07.08.03

-6-

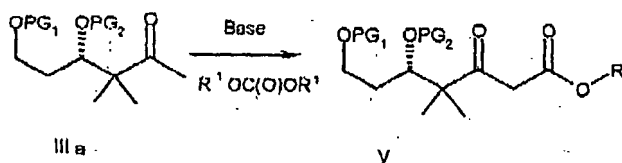
Das Problem der Bisalkylierung ist u.a. von A. Streitwieser et al. in Org. Lett., 2001, 3, 2599 - 2601 beschrieben worden. Bei der Aufreinigung besteht ein Problem darin, dass das aus Ausgangsmaterial, Monoalkylierungsprodukt und Bisalkylierungsprodukt bestehende Reaktionsgemisch aufzutrennen ist.

### Aufgabe der Erfindung

- 10 Mit der vorliegenden Erfindung sollte ein Verfahren zur Verfügung gestellt werden, das es gestattet, auf einfache Weise bei der Alkylierung von IIIa nur das Monoalkylierungsprodukt zu IVa zu erhalten. Das Epothilon-Segment C1-C6 (= Monoalkylierungsprodukt IVa) ist ein Molekül mit einer hohen Wertschöpfung, bei dem eine hohe Ausbeute und hohe Reinheit anzustreben ist.

### Lösung der Aufgabe der vorliegenden Erfindung

- 20 Das Problem der selektiven Alkylierung wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß ein  $\beta$ -Ketoester der allgemeinen Form V aus einer Verbindung der allgemeinen Formel IIIa hergestellt wird. Ketoester der allgemeinen Formel V bieten einen Zugang zu Verbindungen der allgemeinen der Formel VI, die nach Verseifung zu VII und Decarboxylierung der Estergruppe ein Produkt der Formel IVa liefert.

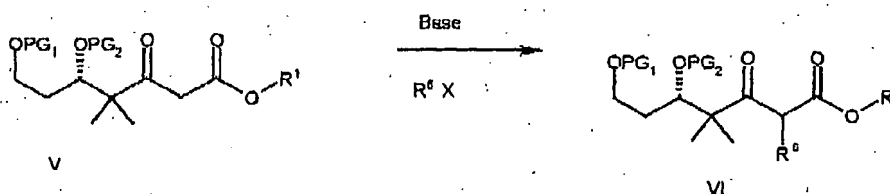


LEHMANNDI doc/ 07 08 03

-7-

Die Verbindungen der allgemeinen Formel V lassen sich nach bekannten Methoden aus einer Verbindung der allgemeinen Formel IIIa und einem Ester der Kohlensäure, vorzugsweise Dimethyl- oder Diethylcarbonat herstellen. Als Base wird beispielsweise Natriummethylat, Natriumethanolat, Kalium-tert.-butanolat oder Natriumhydrid verwendet. Als Lösungsmittel kann neben Lösungsmitteln wie THF, Dioxan usw. gleichzeitig das Carbonat selbst dienen.

- Die Alkylierung eines  $\beta$ -Ketoesters ist eine klassische Methode zur Alkylierung von Carbanionen. Durch zwei benachbarte aktivierende Carbonylgruppen ist der  $\alpha$ -Kohlenstoff recht leicht deprotonierbar und allgemein gut alkylierbar (A.C. Cope, H.L. Holmes, H. O. House, Org. React. 1957, 9, 107-331).



- Es hat sich gezeigt, dass sich die Ketoester der Formel V gut zu Verbindungen der allgemeinen Formel VI alkylieren lassen. Als Basen sind hierzu Metallhydroxide wie Natrium-, Lithium-, Kalium- oder Calciumhydroxid, Metallhydride wie Natrium- oder Lithiumhydrid, Aminbasen wie LDA (Lithiumdiisopropylamid), Natriumamid, LHMDS (Lithiumhexamethyldisilazan), Metallalkoxide wie z. B. Natriummethylat, Natriumethylat, und Alkalialkoholate höherer Alkohole (Alkali = Lithium, Natrium, Kalium) geeignet.

- $\text{R}^6$  in  $\text{R}^6\text{X}$  und somit in den allgemeinen Formeln IIIa, IVa, VI und VII hat die Bedeutung von  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkyl,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -Alkenyl oder  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -Alkynyl.  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  Alkyl kann geradkettig oder verzweigt sein,  $\text{R}^6$  kann auch einen Alkoxyalkyl-, Alkoxy-alkenyl, Alkoxy-alkynyl und auch Aryl-alkyl bedeuten, worin Alkyl im Alkoxyteil einen  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkylrest sowie Aryl einen Phenyl- oder Naphthylrest bedeuten und



-alkyl-, alkenyl-, alkynyl für einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynylrest stehen.

Insbesondere steht R<sup>6</sup> für den Rest Allyl, Crotyl oder Benzyl.

Die Alkylierung ist mit den entsprechenden, den Rest R<sup>6</sup> liefernden

- 5 Alkylhalogeniden, Allylhalogeniden, Benzylhalogeniden, Tosylaten und Alkylschwefelesterderivaten der Formel R<sup>6</sup>X durchführbar. Als Alkylierungsmittel werden vorzugsweise Alkylchloride, -bromide, iodide sowie Alkyester der Schwefelsäure sowie Alkylester von Alkylsulfonsäuren/ bzw. Arylsulfonsäuren verwendet.

10

Überraschenderweise wird im Fall der Alkylierung mit Allyl- oder Benzylhalogeniden keine Mehrfachalkylierung beobachtet. Die Reaktionen lassen sich analytisch gut verfolgen (GC, DC, HPLC). Nach erfolgter Umsetzung lässt sich die Reaktion durch Zugabe von Natriumhydroxid zur

- 15 Reaktionslösung beenden.

Die erfindungsgemäße Verfahren hat den Vorteil, dass keine teuren Komplexbildner wie z. B. DMPU (Dimethylpropylenharnstoff) benötigt werden.

Auch sind keine Tieftemperaturbedingungen für die Alkylierung erforderlich. Die

- 20 Alkylierung ist in einem Temperaturbereich zwischen 0°C und 50 °C durchführbar. Auch sind die Reaktionen robust und wenig empfindlich in Bezug auf Feuchtigkeit und Luftanwesenheit. Bei unvollständigem Umsatz können Base und Alkylierungsagenzien nachgegeben werden. Kondensationsprodukte durch Selbstkondensation treten nicht auf.

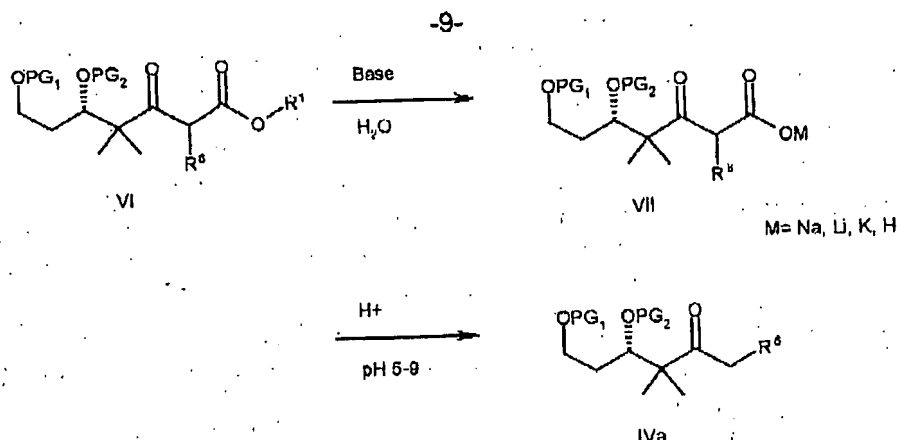
25

Alternativ zur Zwischenisolierung der Verbindungen der allgemeinen Formel VI besteht die Möglichkeit, diese direkt ohne Zwischenisolierung zu verseifen.

Dies geschieht vorzugsweise durch Zugabe einer wässrigen Lösung von Natrium- oder Kaliumhydroxid zur Reaktionslösung mit der Verbindung der

- 30 allgemeinen Formel VI, wobei eine Substanz der Formel VII erhalten wird.

53031ADP.doc/ 07.06.03



- 5 Durch Ansäuern und kontrollierte thermische Behandlung der Lösung einer Verbindung der allgemeinen Formel VII wird unter Decarboxylierung eine Verbindung der allgemeinen Formel IVa erhalten.

Das Ansäuern erfolgt vorzugsweise mit Phosphorsäure oder Ammoniumchloridlösung, das Ansäuern erfolgt unter pH Kontrolle.

- 10 Das Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass die Stoffe in einem bestimmten pH-Bereich in Bezug auf eine mögliche Schutzgruppenspaltung oder auch Ketalspaltung (bei PG1/PG2 = Ketalgruppe) stabil sind.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IVa sind im alkalischen Bereich erstaunlich stabil.

15

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VII können bei einer Temperatur bis zu 100°C zur Decarboxylierung umgesetzt werden.

Es wurde gefunden, dass die Decarboxylierung bei einem pH Wert 4-9 durchgeführt werden kann. Der pH ist für die Stabilität der Schutzgruppen bei

- 20 der Decarboxylierung entscheidend. Die Verbindungen der Formel II, IVa, V und VI lassen sich ohne Zwischenisolierung in Lösung weiter umsetzen.

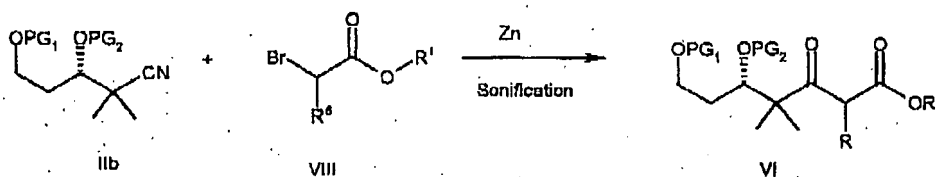
-10-

Ein Vorteil ist die Qualität des nach diesem Verfahren erzeugten Produktes, das weniger als 1 Prozent des Eduktes IIIa und weniger als 1 Prozent der bisalkylierten Verbindung IVb enthält.

- 5 Aufgrund der hohen Qualität des Rohproduktes IVa ist eine einfache Aufreinigung des Rohproduktes z. B. durch Destillation möglich.

- Die Verbindungen der allgemeinen Formel VI können auch direkt zu den Verbindungen der allgemeinen Formel IVa umgesetzt werden, indem man die  
10 Verbindungen der allgemeinen Formel VI mit Lithiumcarbonat in DMF (Dimethylformamid) bei ungefähr 100°C unter Zusatz von Wasser umsetzt. Man bezeichnet diese Reaktion als Dealkoxycarbonylierung, wobei CO<sub>2</sub> abgespalten wird und ein Alkylbromid gebildet wird.

- 15 Die Verbindungen der Formel VI können auch aus einer Verbindung der allgemeinen Formel IIb und einem Bromester der allgemeinen Formel VIII in einer Reformatsky-Typ-Reaktion mit Zink unter Einwirkung von Ultraschall hergestellt werden (K. Nakunan, B.-J. Uang, Synthesis 1989, 571).  
R1 und R6 in den Verbindungen der allgemeinen Formeln VI und VIII haben die  
20 schon vorher in der allgemeinen Formel VI angegebenen Bedeutungen.

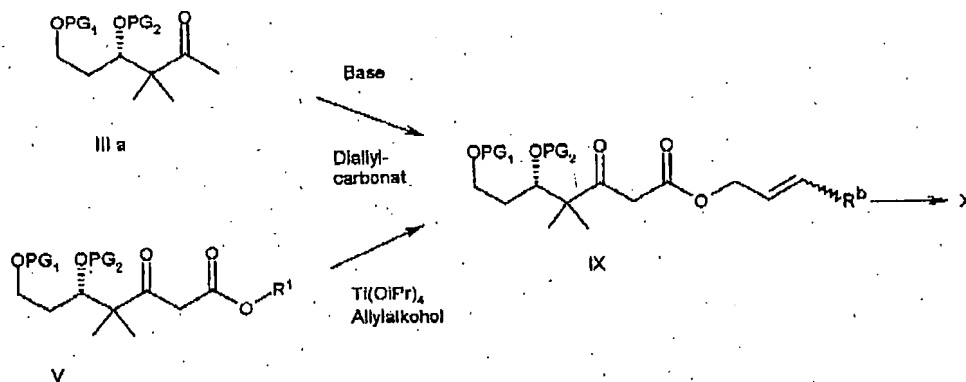


- 25 Im Fall der Synthese von allylsubstituierten Verbindungen mit R6= Allyl bei Verbindungen der Formel VI kann der Allylester der Formel IX zur Synthese verwendet werden.  
Eine Methode zur Synthese von IX ist die Reaktion einer Verbindung der allgemeinen IIIa durch Umsetzung mit Diallylcarbonat in Gegenwart einer Base.

GABRIELE.doc/07.06.03

-11-

Die Allylketoester der Formel IX sind beispielsweise auch durch Umesterung eines Alkylesters der allgemeinen Formel V zugänglich.



- 5 Der Allylketoester der allgemeinen Formel IX kann auch in einer Umlagerungsreaktion in das Produkt der allgemeinen Formel X überführt werden.

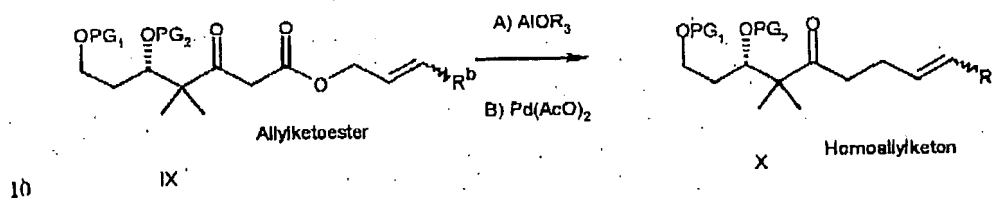
In der Literatur wird diese Reaktion als Carroll-Reaktion bezeichnet (M.F. Carroll, J. Chem. Soc. 1940, 1226). Die Carroll-Reaktion wird als eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung bezeichnet. Zur Umsetzung wird ein Allylketoester thermisch behandelt. Die thermische Umlagerung von Allylestern erfordert hohe Temperaturen (170-200°C). Eine Begrenzung der Methode ist häufig durch die geringe thermische Beständigkeit der Verbindungen gegeben.

15 In Gegenwart von Basen wird diese Umlagerung begünstigt und ist bei milderen Temperaturen durchführbar (Siehe J. Org. Chem., 1987, 52, 2988-2995). Vorzugsweise kann nach Weg A ein Aluminiumalkoxid wie z. B.  $\text{Al}(\text{OiPr})_3$  (Aluminium-tri-isopropylat) verwendet werden.

20 Diese Reaktion von IX zu X kann auch durchgeführt werden, indem man einen Alkylester der allgemeinen Formel V in Gegenwart einer Base umestert, wobei die Folgereaktion unter Decarboxylierung in Gegenwart von Aluminiumalkoxiden nach Weg A) die Wanderung der Allylgruppe stattfindet.

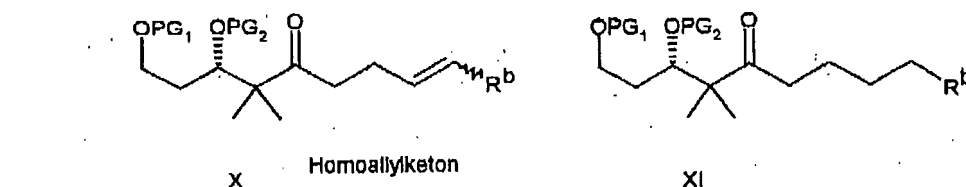
Solche Palladium katalysierten Decarboxylierungen/Allylierungen sind von J. Tsuji et al. in J. Org. Chem., 1987, 52, 2988-2995 beschrieben worden.

Nach dieser Methode lassen sich Allylester der allgemeinen Formel IX unter Decarboxylierung und gleichzeitiger Allylierung in ein Homoallylketon der allgemeinen Formel X überführen.



$R^b$  in den allgemeinen Formeln IX, X und XI kann die Bedeutung von Wasserstoff oder eines gerad- oder verzweigt-kettigen  $C_1$ - $C_6$ -Alkylrestes, wie z. B. eines Methyl-, Ethyl- oder Propylrestes haben.

Die Doppelbindung in Verbindungen der allgemeinen Formel X lässt sich mit Wasserstoff unter Verwendung eines Palladium- oder Platinkatalysators in die gesättigte Form der Verbindungen der allgemeinen Formel XI überführen.



53091ADE dnt/ 07.08.03

-13-

Die vorliegende Erfindung betrifft ausser den Verbindungen der allgemeinen Formeln V, VI, VII, IX und X auch die zu deren Herstellung hier beschriebenen Verfahren.

Die nachfolgend zur näheren Erläuterung der vorliegenden Erfindung

- 5 aufgeführten Beispiele beziehen sich auf die Verbindungen in der natürlichen 3S-Reihe. Neben den 3S-Enantiomeren werden auch die 3R-Enantiomere sowie die Racemate der Verbindungen der allgemeinen Formeln V, VI, VII, IX und X beansprucht.

- 10 Bei allen Strukturen der Formeln II bis X können PG<sub>1</sub> und PG<sub>2</sub> die eingangs unter den Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia und Ib genannten Bedeutungen haben; sie können auch zusammen die Isopropylidengruppe oder eine beliebige Ketalstruktur als Schutzgruppe bedeuten.

- 15 Durch Kombination der Reaktionsschritte der Addition von Methyllithium an II zu IIIa, Synthese des  $\beta$ -Ketoesters der Formel V, selektive Folgealkylierung zum Ketoester der Formel VI und anschließender Decarboxylierung zu VII gelang es, Verbindungen der Formel IVa zu erhalten. Das Problem der selektiven
- 20 Alkylierung wurde dabei gelöst. Die Produkte werden in guter Ausbeute und hoher Reinheit erhalten. Diese einzelnen Reaktionsschritte lassen sich nacheinander getrennt oder auch in einer Eintopfreaktion ohne Zwischenisolierung der Intermediate V, VI, VII, und IX durchführen.

- 25 Das erfindungsgemäße Verfahren gestattet die selektive Monoalkylierung von Alkylketonen. Dabei ist es möglich, unterschiedliche Alkylreste einzuführen, die als Organometallverbindung nicht verfügbar bzw. nicht oder schwer zugänglich sind. Das Problem zur Synthese von Homoallylketonen der Formel X konnte dabei gelöst werden.

30

60061ANDF.doc 01.06.03

-14-

Die vorliegende Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele näher erläutert:

**Beispiel 1:**

S-3-(2,2-Dimethyl-[ 1,3 ]dioxan-4-yl)-3-methyl-butan-2-on

Zu 183 g (1 mol) der Titelverbindung aus WO 03/014068 (Beispiel 1a) 3(S)-  
3,5 ) Acetondimethylketal -2,2-dimethyl -pentan-nitril, gelöst in 400 ml THF  
werden bei - 20°C 1000 ml Methyllithium-Lithiumbromid-Komplex (1,5 M in  
Diethylether) getropft. Anschließend wird 30 min. bei - 20°C gerührt und dann  
auf Raumtemperatur erwärmt. Man rührt 2 h bei Raumtemperatur. Man gibt 500  
ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zu und rührt 6 Stunden unter Kontrolle  
des pH-Wertes bei Raumtemperatur. Das Produkt wird mit Hexan extrahiert, die  
organische Phase wird abgetrennt und 2 mal mit Wasser gewaschen. Die  
organische Phase wird im Vakuum zur Trockene eingeeengt..  
Ausbeute: 195 g (98 % d.Th.) eines Öls.

**Elementaranalyse:**

	C	H
Ber.	65,97	10,07
Gef.	65,89	10,11

**Beispiel 2:**

S-3-(2,2-Dimethyl-[ 1,3 ]dioxan-4-yl)-4-methyl-3-oxo-pentansäuremethylester

47,5 g (1,118 mol) 60%iges mit Paraffin stabilisiertes Natriumhydrid werden mit  
200 ml Hexan paraffinfrei gewaschen und 285 ml THF zugegeben. Es werden  
338 g (3,76 mol) Dimethylcarbonat zugegeben. Hierzu werden werden 95 g S-  
3-(2,2-Dimethyl-[ 1,3 ]dioxan-4-yl)-3-methyl-butan-2-on in 300 ml THF aus

-15-

Beispiel 1 zugegeben. Die Lösung wird 1 h bei 67 °C gerührt. Nach 1 h erfolgt mittels Dünnschichtkontrolle auf vollständige Umsetzung (Eluens Ethylacetat/Hexan 1+1 v/v). Zur Zersetzung des Überschüssigen NaH werden 1,18 mol (71,2 g) Essigsäure bei Raumtemperatur zugegeben. Es werden vorsichtig 300 ml Wasser unter Rühren zugegeben und solange gerührt, bis die Gasentwicklung abgeschlossen ist. Der pH Wert soll im Bereich 7-8 liegen. Das Produkt wird mit Methyltertiärbutylether extrahiert, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und zur Trockne eingengt. Es werden 122,3 g (99% der Theorie) Produkt als viskoses Öl erhalten.

10

Elementaranalyse :

MW 258,31 C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> O <sub>5</sub>	C	H
Ber.	60,44	8,58
Gef.	60,7	8,6

**Beispiel 3:**

15

S-3-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-4-methyl-3-oxo-pentansäureethylester

Analog zu Beispiel 2 wird S-3-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-4-methyl-3-oxo-pentansäureethylester aus der Verbindung Beispiel 1 und Diethylcarbonat hergestellt.

20

Elementaranalyse :

MW 272,336 C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> O <sub>5</sub>	C	H
Ber.	61,73	8,88
Gef.	61,5	8,7

25 **Beispiel 4:**



330R1A/1F doc/ 07.06.03

-16-

**S-3-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-4-methyl-3-oxo-pentansäureallylester**

Analog zu Beispiel 2 kann **S-3-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-4-methyl-5-oxo-pentansäureallylester** aus der Verbindung Beispiel 1 und Diallylcarbonat hergestellt werden.

Elementaranalyse :

MW 298,38 C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> O <sub>5</sub>	C	H
Ber.	64,4	8,79
Gef.	64,5	8,81

10 **Beispiel 5:**

**S-3-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-4-methyl-3-oxo-pentansäureallylester**

5,16 g (20 mmol) **S-3-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-4-methyl-3-oxo-pentansäuremethylester** aus Beispiel 2 werden in 100 ml Allylalkohol und 1 ml Titan-tetraisopropylat 6 h bei 80°C gerührt. Der Allylalkohol wird abdestilliert, der Rückstand in 100 ml Ethylacetat aufgenommen und mit 20 ml Wasser hydrolysiert. Es wird mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase über 20 g Kieselgel filtriert. Nach Einengen des Rückstandes werden 5,7 g (96 % der Theorie) als Öl erhalten.

**Beispiel 6**

**(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-ene-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane**

2,84 g (10 mmol) **S-3-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-4-methyl-3-oxo-pentansäure-allylester** aus Beispiel 4 werden mit 80 mg Tetrakis-triphenylphosphin-palladium in 20 ml Toluol 10 min bei 100°C gerührt. Nach

SYNTHACE.docx 17.06.03

-17-

Abkühlen wird über Kieselgel filtriert, mit Methyltertiäbutylether nachgewaschen und getrocknet. Es werden 2,5 g Produkt (88 % der Theorie) erhalten.

Elementaranalyse :

MW 284,35 C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O <sub>5</sub>	C	H
Ber.	63,35	8,52
Gef.	63,5	8,6

5

**Beispiel 7**

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-ene-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

10

2,84 g (10 mmol) S-3-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-4-methyl-3-oxo-pentansäure-allylester aus Beispiel 4 werden in 20 ml Toluol mit 1 mmol Aluminiumtriisopropoxid 1 h bei 100°C gerührt. Nach Abkühlen wird auf 10 ml Wasser gegeben, das Produkt wird mit Methyltertiäbutylether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet. Es werden 2,3 g Produkt nach Kugelrohrdestillation bei 100°C/1 mbar als Öl (81 % der Theorie) erhalten.

15

**Beispiel 8**

20 S-3-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-3,5-dimethyl-3-oxo-pentansäuremethylester

5,17 g (20 mmol) S-3-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-4-methyl-3-oxo-pentansäuremethylester werden in 18 ml Ethanol bei 0°-10°C mit 2,47 g (22 mmol) Kaliumtertiäbutylat versetzt und 10 min gerührt. Bei 20°C werden 1,3 ml (3,08 g, 21 mmol) Methyljodid zugegeben, wobei die Temperatur auf 30°C ansteigt. Es wird 2 h weitergerührt, wobei ein weißer Feststoff (NaI) ausfällt. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt.

25

Zwei Drittel der Lösung werden in Beispiel 9 weiter umgesetzt. Das verbleibende Drittel wird mit ges. Ammoniumchloridlösung neutralisiert (pH7) und das Produkt mit Ethylacetat extrahiert. Es werden 1.75 g Produkt (96 % der Theorie als Öl erhalten.

5

## Elementaranalyse :

MW 274,34 C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> O <sub>5</sub>	C	H
Ber.	61,28	8,81
Gef.	61,5	8,9

10 **Beispiel 9**

2-[(4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]-2-methyl-3-pentanon

Zwei Drittel der Lösung aus Beispiel 8 (13,4 mmol) werden mit 20 ml 2 n NaOH (40 mmol) versetzt und 2 h bei 40°C gerührt. Die Verseifung wird mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach der Verseifung wird mit Phosphorsäure (85 %ig) neutralisiert (pH 7) und die Lösung auf 80°C 30 min erwärmt (CO<sub>2</sub>-Entwicklung). Nach Abkühlen wird mit Methyltertiärmethylether extrahiert und das Produkt chromatographiert. Es werden 2,5 g (90% d. Th.) Produkt erhalten. Die spektroskopischen Daten sind mit den in Eur. Chem. J. 2996, 2, 1996, 1477-1482 beschriebenen Angaben übereinstimmend.

20

**Beispiel 10**

25

S-3-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-4-methyl-5-ethyl-3-oxo-pentansäuremethylester

63091ADE.doc/17 (10/17)

-19-

- 5,17 g (20 mmol) S-3-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-4-methyl-3-oxo-pentansäuremethylester werden in 18 ml Ethanol bei 0°-10°C mit 2,47 g (22 mmol) Kaliumtertiärbutylat versetzt und 10 min gerührt. Bei 20°C werden 3,27 g (21 mmol) Ethyljodid zugegeben, wobei die Temperatur auf 30°C ansteigt. Es wird 2 h weitergerührt, wobei ein weißer Feststoff (NaI) ausfällt. Die Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Die Reaktion wird mit Ammoniumchloridlösung versetzt, mit Methyltertiärmethylester extrahiert und an Kieselgel filtriert. Es werden 4,2 g (92 % der Theorie) als Öl erhalten.

## 10 Elementaranalyse :

MW 286,37 C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O <sub>5</sub>	C	H
Ber.	62,90	9,15
Gef.	63,01	9,09

## Beispiel 11

## 15 2-[(4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]-2-methyl-3-hexanon

- 5,17 g (20 mmol) S-3-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-4-methyl-3-oxo-pentansäuremethylester aus Beispiel 2 werden in 18 ml Ethanol bei 0°-10°C mit 2,47 g (22 mmol) Kaliumtertiärbutylat versetzt und 10 min gerührt. Bei 20°C werden 3,27 g (21 mmol) Ethyljodid zugegeben, wobei die Temperatur auf 30°C ansteigt. Es wird 2 h weitergerührt, wobei ein weißer Feststoff (NaI) ausfällt. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Die Reaktion wird mit 25 ml 2 n NaOH versetzt und 2 h bei 40°C gerührt. Nach der Verseifung wird mit Phosphorsäure (85 %ig) neutralisiert (pH 7) und die Lösung unter CO<sub>2</sub>-Entwicklung auf 80°C 30 min erwärmt. Nach Abkühlen wird mit Methyltertiärmethylether extrahiert und das Produkt kugelrohrdestilliert (Kp. 100°C/1 mbar). Es werden 4,1 g (89 % d. Th.) Produkt erhalten.

## Elementaranalyse :

63091ADE.doc/ 07.06.03

-20-

MW 228,33 C <sub>13</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub>	C	H
Ber.	68,37	10,59
Gef.	68,35	10,4

**Beispiel 12**

5 **S-3-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-4-methyl-5-benzyl-pentansäuremethylester**

5,17 g (20 mmol) **S-3-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-4-methyl-3-oxo-**  
 pentansäuremethylester werden in 18 ml Ethanol bei 0°-10°C mit 2,47 g (22

10 (30 mmol) Kaliumtertiärbutylat versetzt und 10 min gerührt. Bei 20°C werden 3,8 g

Es wird 2 h weitergerührt, es fällt ein weißer Feststoff (NaI) aus. Die Reaktion

wird mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Die Reaktion wird mit

Ammoniumchloridlösung versetzt, mit Methyltertiärmethylester extrahiert und

über Kieselgel filtriert. Es werden 6,9 g Produkt (99 % der Theorie) als Öl

15 erhalten.

Elementaranalyse:

MW 286,37 C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O <sub>5</sub>	C	H
Ber.	69,93	8,1
Gef.	69,83	8,05

20 **Beispiel 13**

**2-[(4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]-2-methyl-3-pentanon**

5,17 g (20 mmol) **S-3-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-4-methyl-3-oxo-**

25 pentansäuremethylester werden in 18 ml Ethanol bei 0°-10°C mit 2,47 g (22

mmol) Kaliumtertiärbutylat versetzt und 10 min gerührt. Bei 20°C werden 3,8 g

63091ADE.doc/ 07.06.03

(30 mmol) Benzylchlorid zugegeben, wobei die Temperatur auf 30°C ansteigt. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach vollständigem Umsatz werden 25 ml 2 n NaOH zugegeben und 2 h bei 40°C gerührt, bis der Ester umgesetzt ist. Nach der Verseifung wird mit Phosphorsäure (85 %ig) neutralisiert (pH 7) und die Lösung auf 80°C 30 min erwärmt (CO<sub>2</sub>-Entwicklung). Nach Abkühlen wird mit Methyltertiärmethylether extrahiert und das Produkt an Kieselgel chromatographiert. Es werden 5,64 g (97 % d. Th.) Produkt erhalten.

10

Elementaranalyse:

MW 290,4 C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>	C	H
Ber.	74,44	9,02
Gef.	74,16	9,05

#### Beispiel 14

15

S-3-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-allyl-4-methyl-3-oxo-pentansäuremethylester

24,55 g (0,22 mol) Kaliumtertiärbutoylat werden in 200 ml Ethanol suspendiert. Bei 20°C werden 51,6 g (0,2 mol) S-3-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-4-methyl-3-oxo-pentansäuremethylester aus Beispiel 2 zugegeben und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Es werden 36,29 g Allylbromid (1-Brompropen) zugegeben und noch 1 h bei 40°C gerührt. Es wird mit Ammoniumchloridlösung hydrolysiert und mit Ethylacetat hydrolysiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es werden 60 g 96 % der Theorie als Öl erhalten.

25

#### Beispiel 15

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-ene-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

23.08.14/17: dms/ 07 08 03

-22-

31,2 g (0,1 mol) S-3-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-allyl-4-methyl-3-oxo-pent-ansäuremethylester aus Beispiel 14 werden in 200 ml Ethanol gelöst. Es werden

- 5 125 ml 2 n NaOH zugegeben und 2 h bei 40°C gerührt. Die Verseifung wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Es wird mit 85 %iger Phosphorsäure neutralisiert (pH 7) und zur Vervollständigung der Decarboxylierung 30 min auf 80°C erhitzt. Nach Abkühlen auf 30°C wird das Produkt mit Methyltertiärbutylether extrahiert. Nach Reinigung über Kieselgel mit Hexan und
- 10 steigendem Ethylacetatanteil werden 21,8 g Produkt erhalten (91% der Theorie).

Der Drehwert einer Probe  $[\alpha]_D$  beträgt + 11,6 ° (1% in  $\text{CHCl}_3$ , l=100 mm)

15 **Beispiel 16**

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-ene-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

24,55 g (0,22 mol) Kaliumtertiärbutylat werden in 200 ml Ethanol suspendiert.

- 20 Bei 20°C werden 51,6 g (0,2 mol) S-3-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-4-methyl-3-oxo-pentansäuremethylester aus Beispiel 2 zugegeben und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Es werden 36,29 g Allylbromid (1-Brompropen) zugegeben und noch 1 h bei 40°C gerührt. Die Umsetzung wird dünnschichtchromatographisch verfolgt.

- 25 Zur Verseifung werden 250 ml 2 n NaOH zugegeben, es wird 2 h bei 40°C gerührt. Die Verseifung wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Es wird mit 85 %iger Phosphorsäure neutralisiert (pH 7) und zur Decarboxylierung 30 min auf 80°C erhitzt. Nach Abkühlen auf 30°C wird das Produkt mit Methyltertiärbutylether extrahiert. Nach Reinigung über Kieselgel mit Hexan und
- 30 steigendem Ethylacetatanteil werden 43 g Produkt erhalten (89 % der Theorie).

53091ADE doc/ 07.06.03

-23-

**Beispiel 17**

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-heptan-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane

5

24 g (0.1 mol) (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-ene-2-yl)-2,2-dimethyl-

[1,3]dioxane aus Beispiel 17 werden in 480 ml THF gelöst. Bei Raumtemperatur

werden 4.8 g Palladium auf Kohle (10%ig) zugegeben. Es wird bei 10 Bar

Wasserstoff 2 h bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Der

10 Katalysator wird abgesaugt, mit THF nachgewaschen und das Produkt bei

95°C/1 mbar destilliert. Es werden 21 g Produkt (87 % der Theorie) erhalten.

**Elementaranalyse:**

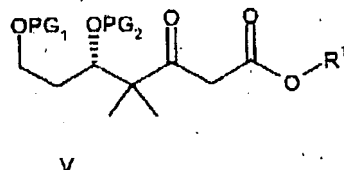
MW 290,4 C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>	C	H
Ber.	70.6	9.91
Gef.	70,7	10.05

15



ANM 1A/1F doc 07 08 05

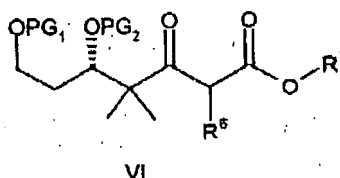
-24-

**Patentansprüche****1. Verbindungen der allgemeinen Formel V**

worin

PG<sup>1</sup> und PG<sup>2</sup> für Hydroxyschutzgruppen oder gemeinsam für eine Isopropylidengruppe und

R<sup>1</sup> für einen gerad- oder verzweigt-kettigen, gegebenenfalls ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen.

**2. Verbindungen der allgemeinen Formel VI**

PG<sup>1</sup> und PG<sup>2</sup> für Hydroxyschutzgruppen oder gemeinsam für eine Isopropylidengruppe und

R<sup>1</sup> für einen gerad- oder verzweigt-kettigen, gegebenenfalls ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, sowie

R<sup>6</sup> für einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyrest, die geradkettig oder verzweigt sein können, oder für einen Alkoxyalkyl-, Alkoxy-alkenyl, Alkoxy-alkinyl oder Aryl-alkylrest, worin Alkyl im Alkoxyteil einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest sowie Aryl einen Phenyl- oder Naphthylrest und -alkyl-, alkenyl-, alkinyl einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-

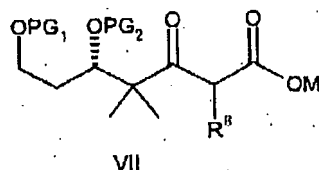
53091ADE.doc/ 07.06.03

-25-

Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynylrest bedeuten, stehen.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel VII

5

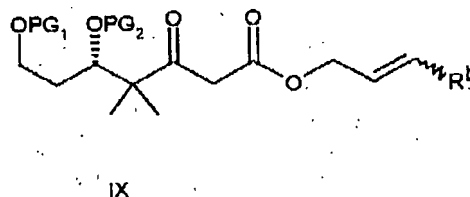


worin

PG<sup>1</sup>, PG<sup>2</sup> und R<sup>b</sup> die in Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen haben sowie M für ein Lithiumatom oder den Rest MgX mit X in der Bedeutung eines Chlor-, Brom- oder Iodatoms stehen.

10

4. Verbindungen der allgemeinen Formel IX



15

worin

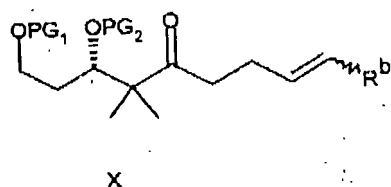
PG<sup>1</sup> und PG<sup>2</sup> die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung haben sowie R<sup>b</sup> für ein Wasserstoffatom oder einen gerad- oder verzweigt-kettigen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest stehen.

20

5. Verbindungen der allgemeinen Formel X

-SUBSTITUTE.docx 07.06.03

-26-



worin

PG<sup>1</sup> und PG<sup>2</sup> die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung haben sowie  
R<sup>b</sup> für ein Wasserstoffatom oder einen gerad- oder verzweigt-kettigen C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>-Alkylrest  
stehen.

53081ADE.doc/ 07.06.03

-27-

**Zusammenfassung**

Die vorliegende Erfindung beschreibt geschützte 5,7-Dihydroxy-4,4-dimethyl-3-oxoheptansäureester und 5,7-Dihydroxy-2-alkyl-4,4-dimethyl-3-

- 5 oxoheptansäureester für die Synthese von Epothilonen- und Derivaten und Verfahren zur Herstellung dieser Ester.